

AK



PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70, 47/12, 47/10		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/19975 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juli 1996 (04.07.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/05006 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. December 1995 (18.12.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 46 600.5 24. December 1994 (24.12.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir-licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Reckstrasse 17, D-54545 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: TRANSDERMAL RESORPTION OF ACTIVE SUBSTANCES FROM SUPERCOOLED MASSES (54) Bezeichnung: TRANSDERMALE RESORPTION VON WIRKSTOFFEN AUS UNTERKÜHLTEN SCHMELZEN (57) Abstract <p>A medicament for administering medicinal substances through the skin contains resorption-promoting auxiliary substances. This medicament is characterised in that the resorption-promoting auxiliary substance forms an undercooled mass.</p> (57) Zusammenfassung <p>Ein Arzneimittel zur Abgabe von Arzneistoffen an die Haut mit resorptionssteigernden Hilfsstoffen ist dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff unterkühlte Schmelzen bildet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LT	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Transdermale Resorption von Wirkstoffen aus unterkühlten Schmelzen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die transdermale Applikation von Arzneistoffen unter Zuhilfenahme von Hilfsstoffen, die unterkühlte Schmelzen bilden. Den zweifellos großen Vorteilen, die die transdermale Applikation von Pharmaka aufweist, steht oft als Nachteil die Limitierung der Menge des Arzneistoffs gegenüber, die über die Haut aufgenommen werden kann. Daher wurde gleichzeitig mit Beginn der Therapie durch transdermale Applikation nach Wegen gesucht, die Penetrationsfähigkeit von Pharmaka durch die Haut zu erhöhen. Ein Lösungsansatz wird in der Entwicklung von Penetrationsförderern gesehen, die Arzneimitteln zur dermalen Applikation zugefügt werden. Diese Substanzen verändern zumindest für einen kurzen Zeitraum tiefer liegende Hautstrukturen und können in ungünstigen Fällen zu unerwünschten Nebeneffekten führen. Diese Nebeneffekte sind umso weniger ausgeprägt, je besser die Penetrationsförderer physiologisch verträglich sind.

Ein eleganter Lösungsansatz, um die Resorption von Arzneistoffen durch die Haut zu steigern, ist das Herstellen von Matrixsystemen. Aufgrund des Konzentrationsgefälles diffundiert zunächst der gelöste Anteil des Wirkstoffs aus dem System in die Haut hinein. Gleichzeitig wird der Teil des Wirkstoffs, der suspendiert im System enthalten ist, nachgelöst. Die Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs im System ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Arzneistoffabgabe. Experimentell konnte gezeigt werden, daß Dodecanol penetrationsfördernd wirkt und physiologisch unbedenklich ist. Da sein Festpunkt bei 24°C liegt, ist Dodecanol bei üblicher Raumtemperatur fest. Die Bereitstellung von Dodecanol aus einer Matrix ist durch den festen Aggregatzustand erschwert. Dieses Manko schränkt die Einsatzmöglichkeiten von Dodecanol in Polymermatrices ein, denn die Abgaberate eines Stoffes aus Polymermatrices ist umso größer, je leichter er in der Matrix diffundieren kann. Dies gilt nicht nur für Dodecanol, sondern auch für andere Penetrationsförderer, die bei Raumtemperatur fest sind.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Verbesserung der Abgabe von Hilfsstoffen, die bei Raumtemperatur fest sind, aus einer Matrix.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß überraschenderweise gelöst durch ein Arzneimittel nach Anspruch 1. Unter Verbindungen, die unterkühlte Schmelzen bilden, werden solche verstanden, deren Schmelzpunkt über Raumtemperatur liegt, die aber nach einem Aufschmelzvorgang beim Abkühlen auf Raumtemperatur im flüssigen Zustand verharren.

Dem Fachmann ist der Begriff Arzneimittel bekannt. Zur Applikation auf der Haut oder auf Schleimhäuten (z.B. Nase, Auge) sind Salben, die Gele von plastischer Verformbarkeit darstellen, geeignet, ebenso Pasten, die als Salben mit hohem Feststoffanteil bezeichnet werden können.

Unter einem transdermalen therapeutischen System (TTS) soll nach Zafaroni "eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt" (zitiert nach Heilmann, therapeutische Systeme - Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung, 4. Auflage, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart 1984, Seite 26) verstanden werden, wobei im vorliegenden Fall der Anwendungsort die Haut ist.

Der Aufbau von transdermalen Systemen ist dem Fachmann bekannt. Schutzrechte, in denen der grundsätzliche Aufbau beschrieben wird, sind beispielsweise DE 3315272, DE 3843239, US 3,598,122.

Wird ein transdermales therapeutisches System auf die Haut eines Patienten appliziert, soll der Arzneistoff abgegeben werden, um beim Patienten topisch oder systemisch wirksam zu werden. Arzneiformen dieser Art werden bereits therapeutisch genutzt. Sie sind meist schichtförmig aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, die vor der Applikation zu entfernen ist. Im vorliegenden Fall muß ein Hilfsstoff eingeführt werden, der die Resorption von Arzneistoffen durch die Haut steigert, bei Raumtemperatur fest ist und unterkühlte Schmelzen bildet, z.B. Dodecanol oder Lävulinsäure.

Als Arzneistoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Resorptionsfilter auf der Haut appliziert, eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen.

Stoffe mit lokaler Wirkung sind z.B. Antitransperantia, Fungizide, Bakterizide und Bakterio-
statika.

Stoffe mit systemischer Wirkung sind beispielsweise Antibiotika, Hormone, Antipyretika, Antidiabetika, Koronardilatoren, herzwirksame Glycoside, Analgetika, Spasmolytika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Migränemittel, Kortikoide, Kontrazeptiva, Antirheumatika, Anticholinergika, Sympathikolytika, Sympathikomimetika, Vasodilatoren,

Antikoagulantien und Antirhythmica. Diese Aufzählung ist nicht vollständig.

Die Abgabe von Pilocarpinbase oder Ephedrinbase aus Polymermatrices läßt sich ebenfalls steigern, wenn diese in unterkühlter Schmelzen vorliegen. Ein Aufschmelzen dieser Arzneistoffe verbietet sich jedoch, da sie temperaturlabil sind.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert :

Beispiel 1 : 1.139 g einer 47,83 Gew. %-igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzten Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösemittel : Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylacetonat im Verhältnis von 37 : 26 : 26 : 4 : 1) : 100 g Lävulinsäure, 150 g Oleyloleat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase werden homogenisiert. Man rührt etwa 2 Stunden und kontrolliert visuell, ob alle Feststoffe gelöst sind. Man kontrolliert den Verdunstungsverlust durch Zurückwiegen und ergänzt ggfls. den Lösemittelverlust durch Ethylacetat.

Anschließend wird die Mischung so auf eine 420 mm breite transparente Polyesterfolie aufgetragen, daß das Flächengewicht der getrockneten Kleberschicht bei 80 g pro m² liegt. Die durch Silikonbehandlung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Schutzschicht.

Man entfernt die Lösemittel durch Trocknen mit erwärmter Luft, die über die feuchte Bahn geleitet wird. Durch die Wärmebehandlung verdampfen nicht nur die Lösemittel, sondern es schmilzt auch die Lävulinsäure. Anschließend deckt man den Kleberfilm mit einer Polyesterfolie 15 µ ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine Fläche von 16 cm² aus und entfernt die Ränder, die zwischen den einzelnen Systemen stehengeblieben sind. Die Beispiele 2 bis 5 wurden analog Beispiel 1 ausgeführt.

Spalte 1 gibt die Versuchsnummer an, Spalte 2 die Konzentration von Buprenorphinbase, Spalte 3 die qualitative und quantitative Angabe der eingesetzten Säure, Spalte 4 die Dissoziationskonstanten der eingesetzten Säuren, Spalte 5 den Weichmacher, Spalte 6 die eingesetzten Polymere und Spalte 7 die Resorptionsrate unter in vitro Bedingungen an. Angegeben ist die

relative Menge Buprenorphinbase, die durch Mäusehaut in 24 h diffundiert, bezogen auf die Menge pro TTS. Die Penetrationsergebnisse wurden mit Mäusehaut gewonnen, die in eine Franzzelle gespannt wurde. Die Zusammensetzung der Beispiele 2 - 5 sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Die Ergebnisse der in-vitro-Penetrationsversuche sowie die qualitativen und quantitativen Zusammensetzungen von Buprenorphin-TTS gemäß Beispiel 1 - 5 sind in Tab. 1 dargestellt :

Beispiel	Buprenorphinbase	Säure	pks Wert	Weichmacher	Polymere	Penetration [%] Buprenorphinbase, bezogen auf die Menge an Arzneistoff in TTS
1	10 %	10% Glutarsäuremonomethylester	4,33 *	Cetiol 10%	getrocknetes Polyacrylat 70 %	28,6
2	10 %	15% Octansäure	4,85	Cetiol 10%	getrocknetes Polyacrylat 55 % PVP 10 %	5,9
3	10 %	10 % Lävulinsäure	4,4 **	Cetiol 10%	getr. Polyacrylat 60 % PVP 10 %	38,6
4	10 %	15 % Undecensäure DAB 10	4,5	Cetiol 10%	getr. Polyacrylat 55 % PVP 10 %	7,7
5	10 %	Undecensäure 10 %	4,5	Dodecanol 10 %	getr. Polyacrylat	27,3

* pks₁ der Glutarsäure

** experimentell ermittelt

Cetiol = Oleyloleat DAB 10

PVP = Polyvinylpyrrolidon DAC

Tab. 1 : Flux von Buprenorphinbase aus TTS mit verschiedenen Säuren

Aus Spalte 4 erkennt man, daß die Dissoziationskonstanten der eingesetzten Karbonsäuren durchaus ähnlich sind. Setzt man in jedem Fall den Weichmacher Oleyloleat in 10%-iger Konzentration ein, so erkennt man jedoch aus den Beispielen 1 und 3 bzw. 2 und 4, daß nur die Karbonsäuren, die zum Ausbilden von unterkühlten Schmelzen neigen, eine deutliche Penetrationssteigerung unter in vitro Bedingungen bewirken. Undecensäure und Octansäure sind, wie man aus den Dissoziationskonstanten erkennen kann, schwächere Säuren als Glutarsäuremonomethylester oder Lävulinsäure. Dies wurde dadurch ausgeglichen, daß die Konzentration der beiden schwächeren Säuren mit 15 % höher liegt als die Konzentration der beiden stärkeren Säuren. Gleichzeitig ist jedoch erkennbar, daß die Dissoziationskonstanten so nahe beieinander liegen, daß der Effekt der Resorptionsförderung nicht durch die Dissoziationskonstanten erklärt werden kann. Beispiel 5 zeigt, daß auch mit einer Säure, die offensichtlich nur wenig Effekt auf die Penetrationsförderung von Buprenorphinbase hat, eine Resorptionssteigerung erreicht werden kann, wenn ein Neutralstoff, nämlich Dodecanol, eingesetzt wird, der wie Lävulinsäure oder Glutarsäuremonomethylester unterkühlte Schmelzen bildet. Durch die 5 Beispiele ist der physikalische Effekt der angegebenen Hilfsstoffe hinreichend belegt.

Eine Rekristallisation der Lävulinsäure bzw. des Dodecanols bei Lagerung trat bei keinem der Muster auf, auch dann nicht, wenn bei 4°C gelagert wurde.

PATENTANSPRÜCHE

1. **Arzneimittel zur Abgabe von Arzneistoffen an die Haut mit resorptionssteigernden Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff unterkühlte Schmelzen bildet.**
2. **Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff Buprenorphinbase ist.**
3. **Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der resorptionssteigernd wirkende Hilfsstoff Lävulinsäure in unterkühlter Schmelze ist.**
4. **Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der resorptionssteigernd wirkende Hilfsstoff Dodecanol in unterkühlter Schmelze ist.**
5. **Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff Buprenorphinbase und der resorptionssteigernd wirkende Hilfsstoff Lävulinsäure in unterkühlter Schmelze ist.**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC/EP 95/05006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70 A61K47/12 A61K47/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,91 04733 (THE MENTHOLATUM COMPANY LIMITED) 18 April 1991 see page 3, line 26 - line 33 see page 7; example 5 ---	1
X	EP,A,0 430 019 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG) 5 June 1991 see the whole document ---	1,2,4
X	WO,A,91 19474 (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 26 December 1991 see page 26; example 5 ---	1
Y	see page 27; example 2; table 8 ---	3,5
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 1996

Date of mailing of the international search report

15.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC 1/EP 95/05006

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE WPI Week 8335 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-750625 XP002002272 & JP,A,58 124 711 (KANEBO KK) , 25 July 1983 see abstract</p> <p>-----</p>	3,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/05006

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO-A-9104733	18-04-91	AU-B-	6504190	28-04-91
		CA-A-	2067131	27-03-91
		EP-A-	0493496	08-07-92
		GB-A-	2239600	10-07-91
		JP-T-	5502440	28-04-93

EP-A-430019	05-06-91	DE-C-	3939376	08-05-91
		AT-T-	135205	15-03-96
		AU-B-	632182	17-12-92
		AU-B-	6569990	06-06-91
		CA-A,C	2030178	30-05-91
		DE-D-	59010192	18-04-96
		HR-A-	930675	31-10-94
		IL-A-	96243	28-11-94
		JP-A-	3193732	23-08-91
		JP-B-	8018984	28-02-96
		PL-B-	165396	30-12-94
		US-A-	5240711	31-08-93

WO-A-9119474	26-12-91	US-A-	5069909	03-12-91
		AU-B-	646606	24-02-94
		AU-B-	8072291	07-01-92
		CA-A-	2085126	21-12-91
		EP-A-	0535111	07-04-93
		JP-T-	6501243	10-02-94
		NZ-A-	238587	27-06-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 95/05006

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K9/70 A61K47/12 A61K47/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,91 04733 (THE MENTHOLATUM COMPANY LIMITED) 18.April 1991 siehe Seite 3, Zeile 26 - Zeile 33 siehe Seite 7; Beispiel 5 ---	1
X	EP,A,0 430 019 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG) 5.Juni 1991 siehe das ganze Dokument ---	1,2,4
X	WO,A,91 19474 (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 26.Dezember 1991 siehe Seite 26; Beispiel 5 ---	1
Y	siehe Seite 27; Beispiel 2; Tabelle 8 ---	3,5
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 7.Mai 1996		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 15.05.96
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Td. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCi/EP 95/05006

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE WPI Week 8335 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-750625 XP002002272 & JP,A,58 124 711 (KANEBO KK) , 25.Juli 1983 siehe Zusammenfassung -----	3,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/05006

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9104733	18-04-91	AU-B- 6504190	28-04-91
		CA-A- 2067131	27-03-91
		EP-A- 0493496	08-07-92
		GB-A- 2239600	10-07-91
		JP-T- 5502440	28-04-93

EP-A-430019	05-06-91	DE-C- 3939376	08-05-91
		AT-T- 135205	15-03-96
		AU-B- 632182	17-12-92
		AU-B- 6569990	06-06-91
		CA-A,C 2030178	30-05-91
		DE-D- 59010192	18-04-96
		HR-A- 930675	31-10-94
		IL-A- 96243	28-11-94
		JP-A- 3193732	23-08-91
		JP-B- 8018984	28-02-96
		PL-B- 165396	30-12-94
		US-A- 5240711	31-08-93

WO-A-9119474	26-12-91	US-A- 5069909	03-12-91
		AU-B- 646606	24-02-94
		AU-B- 8072291	07-01-92
		CA-A- 2085126	21-12-91
		EP-A- 0535111	07-04-93
		JP-T- 6501243	10-02-94
		NZ-A- 238587	27-06-94
